

Jerzy Wordliczek<sup>1</sup>, Renata Zajączkowska<sup>1</sup>, Wojciech Leppert<sup>2, 3</sup><sup>1</sup>Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Collegium Medicum Uniwersytet Jagielloński w Krakowie<sup>2</sup>Katedra i Klinika Medycyny Paliatywnej, Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu<sup>3</sup>Zakład Badań nad Jakością Życia, Gdański Uniwersytet Medyczny

# Farmakoterapia bólu neuropatycznego

## Pharmacotherapy of neuropathic pain

### Streszczenie

Ból neuropatyczny stanowi istotny problem ze względu na częstość występowania i trudności w zapewnieniu skutecznego leczenia. Wśród chorych na nowotwory komponent neuropatyczny bólu jest częsty, między innymi z powodu zmian w układzie nerwowym u pacjentów z bólem kostnym i częstego stosowania neurotoksycznych metod leczenia nowotworów: radioterapii, chemioterapii i terapii molekularnych. Rozpoznanie bólu neuropatycznego oparte jest na dokładnym wywiadzie, objawach klinicznych, badaniu fizykalnym, badaniach obrazowych, ilościowych badaniach zaburzeń czucia i zastosowaniu walidowanych kwestionariuszy.

Leczenie bólu neuropatycznego oparte jest głównie na farmakoterapii, przy czym u chorych na nowotwory opioidy stanowią najczęściej leki pierwszego wyboru. Natomiast u pacjentów z bólem pochodzenia innego niż nowotworowy do leków pierwszej linii zaliczane są adjuwanty analgetyczne, zwłaszcza leki przeciwdepresyjne i przeciwpadaczkowe. W zlokalizowanym bólu neuropatycznym istotną rolę odgrywają leki miejscowo znieczulające i wpływające na receptory waniloidowe. Rola opioidów w tej grupie pacjentów jest ograniczona do drugiej bądź trzeciej linii leczenia, przy nieskuteczności innych grup leków. Ograniczoną rolę odgrywają inne leki: kortykosteroidy, antagoniści receptorów NMDA czy toksyna botulinowa. Istotne znaczenie u części chorych mają umiejętnie stosowane techniki interwencyjne leczenia bólu, a u chorych na nowotwory leczenie przyczynowe (miejscowe, głównie radioterapia i systemowe, głównie leczenie chemiczne, hormonalne i molekularne). Terapia bólu neuropatycznego powinna stanowić ważny element szerszego, całościowego planu leczenia, który uwzględnia dokładną ocenę bólu i innych objawów, oszacowanie potrzeb chorych i opiekunów, a celem kompleksowego postępowania jest skuteczne leczenie objawów, wsparcie psychosocjalne i duchowe, co istotnie poprawia jakość życia chorych i ich opiekunów.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 61–73*

**Słowa kluczowe:** adjuwanty analgetyczne, analgetyki opioidowe, ból neuropatyczny, leczenie, ocena kliniczna bólu

### Abstract

Neuropathic pain is a significant problem due to significant incidence and difficulties in effective treatment. Neuropathic pain component is frequent among cancer patients due to co-existence of nervous system changes in patients with bone pain and common use of neurotoxic methods of cancer treatment: radiotherapy, chemotherapy and molecular therapies. The diagnosis of neuropathic pain can be established by means of detailed history taking, clinical symptoms and physical examination, imagine investigations, quantitative sensory testing and validated questionnaires.

The treatment of neuropathic pain in cancer patients is based mainly on pharmacotherapy with opioids recommended as first-line agents for the treatment. Among patients with non-malignant pain adjuvant analgesics, especially antidepressants and anticonvulsants are first-line drugs. In localized neuropathic

**Adres do korespondencji:** Renata Zajączkowska

Klinika Intensywnej Terapii Interdyscyplinarnej, Collegium Medicum

Uniwersytet Jagielloński w Krakowie

ul. Kopernika 50, 31–501 Kraków

e-mail: [renia356@poczta.onet.pl](mailto:renia356@poczta.onet.pl)



Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2, 61–73

Copyright © Via Medica, ISSN 1898–0678

pain local anesthetics and drugs acting on vanillin receptors play a significant role. In this patient group there is a limited role of opioids which form a second or a third line of treatment when other drugs are ineffective. A limited role is attributed to other drugs such as corticosteroids, NMDA receptor antagonists and botulinum toxin. In some patients interventional techniques play a significant role and in cancer patients oncology treatment (local — mainly radiotherapy and systemic — mainly chemotherapy, hormone manipulation and molecular therapies) should be carefully considered. Therapy of neuropathic pain should be an important element of a wider holistic plan of the treatment, which takes into account a meticulous assessment of pain and other symptoms, evaluation of patients and caregivers needs with the aim of a complex therapeutic approach as an effective treatment of symptoms, psychosocial and spiritual support, which significantly improve the quality of life of both patients and caregivers.

*Medycyna Paliatywna w Praktyce 2017; 11, 2: 61–73*

**Key words:** adjuvant analgesics, opioid analgesics, neuropathic pain, treatment, clinical assessment of pain

## Wstęp

Skuteczność postępowania terapeutycznego u pacjentów z bólem neuropatycznym jest nadal niesatysfakcjonująca, ponieważ jedynie u 50% leczonych chorych uzyskuje się 30–50% ulgę w dolegliwościach bólowych [1, 2]. Tak niska skuteczność leczenia bólu neuropatycznego jest następstwem zarówno złożonych i nie końca poznanych mechanizmów jego powstawania, jak i różnej etiologii oraz odmienności uszkodzeń powodujących ból neuropatyczny. Ból neuropatyczny może być spowodowany przez uraz lub chorobę obwodowych lub ośrodkowych struktur układu nerwowego zlokalizowanych w obszarze somatosensorycznym. Może wykazywać charakter spontaniczny lub wywołany przez bodźce mechaniczne, termiczne czy chemiczne i jest opisywany jako palący, piekący, pulsujący, przeszywający, kłujący, jak „pchnięcie nożem”, podobny do przechodzenia prądu elektrycznego, ściskający czy miazdzący. Ból może być ciągły, ciągły z zaostrzeniami lub przerywany. Umieszczenie bólu może dotyczyć miejsca uszkodzenia lub innych regionów ciała. W przeciwieństwie do bólu receptorowego, który ma zazwyczaj charakter ostry i jego natężenie zmniejsza się w miarę postępu procesu gojenia tkanek, ból neuropatyczny cechuje charakter przewlekły i uporczywy, często oporny na farmakoterapię, w znacznym stopniu pogarszający jakość życia chorych.

Istotną cechą bólu neuropatycznego jest powstawanie patologicznych ognisk pobudzeń w obrębie obwodowego lub ośrodkowego układu nerwowego, stąd celem terapii jest zmniejszenie lub wygaszenie ich aktywności poprzez zastosowanie leków o różnych mechanizmach działania. Droga do optymalizacji leczenia farmakologicznego chorych z bólem neuropatycznym polega między innymi na rozpoznaniu mechanizmów bólu na podstawie analizy skuteczności stosowanych leków i na zastosowaniu właściwego po-

łączenia leków, opartego na znanych mechanizmach działania. Do najczęściej występujących zespołów bólu neuropatycznego zaliczane są: półpasiec i neuralgia popółpaścowa, bolesna neuropatia cukrzycowa, neuropatie obwodowe, ból po amputacji oraz ból ośrodkowy. Natomiast u chorych na nowotwory można wyróżnić ból neuropatyczny bezpośrednio związany z chorobą nowotworową wywołany przez ucisk lub naciekanie struktur ośrodkowego i/lub obwodowego układu nerwowego przez guz pierwotny lub zmianę przerzutową, zespoły paranowotworowe i ból neuropatyczny spowodowany leczeniem przeciwnowotworowym (przetwały ból pooperacyjny, zespoły bólowe po chemioterapii i/lub radioterapii). Ponadto u 1–1,5% pacjentów występuje ból neuropatyczny współistniejący z chorobą nowotworową, na przykład neuralgia popółpaścowa, będąca następstwem indukowanego zarówno przez leczenie, jak i chorobę deficytu immunologicznego. U chorych na nowotwory występują także zespoły bólowe niezwiązane z chorobą podstawową, na przykład bolesna neuropatia cukrzycowa.

Istotnym elementem prawidłowego postępowania terapeutycznego u chorych z bólem neuropatycznym jest ocena kliniczna bólu, która obejmuje ustalenie lokalizacji i rzutowania bólu, jego charakteru, natężenia, czynników, które łagodzą i nasilają ból, skuteczności i tolerancji dotychczasowego leczenia. Istotną rolę odgrywa badanie neurologiczne, które pozwala określić współistniejące z bólem zaburzenia czucia. U pacjentów z neuropatycznym komponentem bólu mogą one występować w różnych kombinacjach, dlatego badanie kliniczne chorych powinno obejmować ocenę czucia dotyku, kłucia, ucisku, niskiej i wysokiej temperatury, wibracji, a także sumowanie czasowe. W ostatnich latach opracowano kilka narzędzi przydatnych do ustalenia rozpoznania bólu neuropatycznego. Szczególnie przydatnym narzędziem jest krótki kwestionariusz DN4 (*Douleur Neuropathique 4 Questions*),

jeżeli wynik wynosi powyżej 4/10, ból wykazuje głównie charakter neuropatyczny. Według Pain Detect Questionnaire (PD-Q) liczba punktów powyżej 19/38 lub według skali *Leeds Assessment of Neuropathic Symptoms and Signs pain scale* (LANSS)  $\geq 12/24$  wskazuje na obecność komponentu neuropatycznego bólu [3].

Skuteczność postępowania przeciwbólowego należy monitorować, stosując skalę oceny bólu. Obecnie standardowym narzędziem służącym do oceny natężenia bólu i monitorowania skuteczności postępowania przeciwbólowego jest skala numeryczna (NRS, *numerical rating scale*), w której 0 oznacza brak bólu, 10 ból najsilniejszy. Zazwyczaj wynik 1–3 oznacza ból łagodny, 4–6 ból umiarkowany, 7–8 ból silny, a 9–10 ból bardzo silny [4].

Uważa się, że u pacjenta, u którego postępowanie przeciwbólowe jest skuteczne, nasilenie bólu mierzone za pomocą skali NRS, powinno wynosić  $\leq 4$ . Innym wykładnikiem skuteczności terapii jest zmniejszenie natężenia bólu o co najmniej 30% wartości początkowej. Należy podkreślić konieczność prowadzenia ciągłego monitorowania terapii przeciwbólowej i innych objawów, przez cały okres leczenia.

## Leczenie farmakologiczne

Postępowanie przeciwbólowe powinno być ukierunkowane na zablokowanie lub ograniczenie mechanizmów prowadzących do powstawania bólu neuropatycznego towarzyszącego zespołom bólowym poszczególnych jednostek chorobowych. Poznanie niektórych mechanizmów pozwoliło w istotnym stopniu na poprawę skuteczności leczenia poprzez zahamowanie ognisk ektopowych pobudzeń bądź ograniczenie dysfunkcji zstępujących układów antynocyceptywnych (tab. 1)

W farmakoterapii bólu neuropatycznego stosowane są leki z grupy trójęklicznych przeciwdepresyjnych (TLPD), wybiórcze inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (SNRI, *serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*): wenlafaksyna, duloksetyna i leki przeciwdrgawkowe (gabapentyna, pregabalina, karbamazepina, kwas walproinowy). Jednakże u wielu chorych leki te wykazują ograniczoną skuteczność, stąd stale są poszukiwane nowe leki o wyższej skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego. Przykładowo, stosowane są leki z grupy antagonistów receptora kwasu N-metylo-D-asparaginowego (NMDA,

**Tabela 1. Farmakoterapia bólu neuropatycznego ukierunkowana na mechanizm powstawania. Modyfikacja według [6]**

Objawy	Patomechanizm	Farmakoterapia
Ból napadowy strzelający lub kłujący	Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie niezmielinizowanych włókien C	Leki przeciwpadaczkowe Lidokaina <i>i.v.</i> TLPD lub SNRI
Samoistny ból piekąco-palący	Sensytyzacja obwodowych receptorów. Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien C. Dysfunkcja zstępujących układów antynocyceptywnych	Powierzchniowo podawane analgetyki/koanalgetyki Leki przeciwpadaczkowe Lidokaina <i>i.v.</i> lub nasiękowo TLPD lub SNRI
Dyzestezie	Ogniska ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien A-beta	Blokery kanału jonów Na <sup>+</sup> Leki przeciwpadaczkowe Lidokaina <i>i.v.</i> TLPD lub SNRI
Parestezie	Ogniska samoistnych ektopowych pobudzeń zlokalizowane w zakresie włókien C, A-beta i A-delta	Leki przeciwpadaczkowe Lidokaina <i>i.v.</i> TLPD lub SNRI
Alodynia	Złożony patomechanizm związany z ośrodkową sensytyzacją, obecnością ektopowych ognisk pobudzeń w zakresie włókien A-beta oraz dysfunkcją zstępujących układów antynocyceptywnych	Lidokaina powierzchniowo lub nasiękowo 8-procentowa kapsaicyna powierzchniowo Krem Emla powierzchniowo Kwas acetylosalicylowy powierzchniowo Krem z doksepiną powierzchniowo Blokady nasiękowe z toksyną botulinową Blokady układu współczulnego Antagoniści receptora NMDA
Hiperalghezja	Złożony patomechanizm związany z obwodową i ośrodkową sensytyzacją struktur układu nerwowego w następstwie urazu lub choroby. Dysfunkcja zstępujących układów antynocyceptywnych	Leki przeciwpadaczkowe Lidokaina <i>i.v.</i> TLPD lub SNRI Metylprednizolon <i>i.v.</i> Antagoniści receptora NMDA

TLPD — trójękliczne leki przeciwdepresyjne; SNRI (*serotonin norepinephrine reuptake inhibitor*) — inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny; NMDA (*N-Methyl-D-aspartate*) — kwas N-metylo-D-asparaginowy

*N-Methyl-D-aspartate*): ketamina, dekstrometorfan, memantyna, leki stabilizujące błonę komórkową, które blokują patologiczne kanały sodowe (lidokaina *i.v.*, 5% lidokaina w plastrach), agoniści receptora alfa-2-adrenergicznego (klonidyna), kanabinoidy i 8-procentowa kapsaicyna, która działa poprzez receptory waniloidowe (TRPV1, *Transient Receptor Potential Cation Channel Subfamily V Member 1*) [5].

Ze względu na różne mechanizmy bólu neuropatycznego w poszczególnych jednostkach chorobowych niezwykle trudno jest opracować uniwersalny model postępowania terapeutycznego zwłaszcza, że niejednokrotnie komponent neuropatyczny współistnieje z elementami bólu somatycznego i/lub trzewnego. W niniejszym opracowaniu przedstawiono ogólne wytyczne farmakoterapii bólu neuropatycznego, uwzględniające zarówno nasilenie bólu mierzone według skali NRS, jak i kolejność wprowadzania danego leku do terapii (linia postępowania), zgodnie z aktualnymi zaleceniami leczenia bólu neuropatycznego [2, 5–8] (ryc. 1).

## Leczenie pierwszego wyboru

### Leki przeciwpadaczkowe

Do leków przeciwpadaczkowych zalicza się związki o różnej budowie chemicznej i różnych mechanizmach działania. Leki te zmniejszają stężenie jonów sodu lub wapnia w komórkach układu nerwowego oraz nasilają procesy hamowania pre- i postsynaptycznego. Leki przeciwpadaczkowe, takie jak karbamazepina, fenytoina czy lamotrygina, hamują nadpobudliwość neuronów poprzez oddziaływanie na przewodnictwo w patologicznych kanałach sodowych, natomiast gabapentyna i pregabalina działają na podjednostkę alfa-2-delta białka G regulowanego napięciem kanału wapniowego neuronu i hamują napływ jonów wapnia do wnętrza komórki nerwowej [3]. Pomimo licznych badań oceniających skuteczność leków przeciwpadaczkowych w terapii bólu neuropatycznego, trudno jest jednoznacznie ocenić skuteczność tej grupy leków. Większość przeprowadzonych badań dotyczy neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej i neuralgii nerwu trójdzielnego. Zgodnie z wytycznymi leczenia bólu neuropatycznego leki przeciwpadaczkowe oddziałujące na kanał wapniowy: gabapentyna i pregabalina należą, obok TLPD i SNRI, do pierwszej linii terapii.

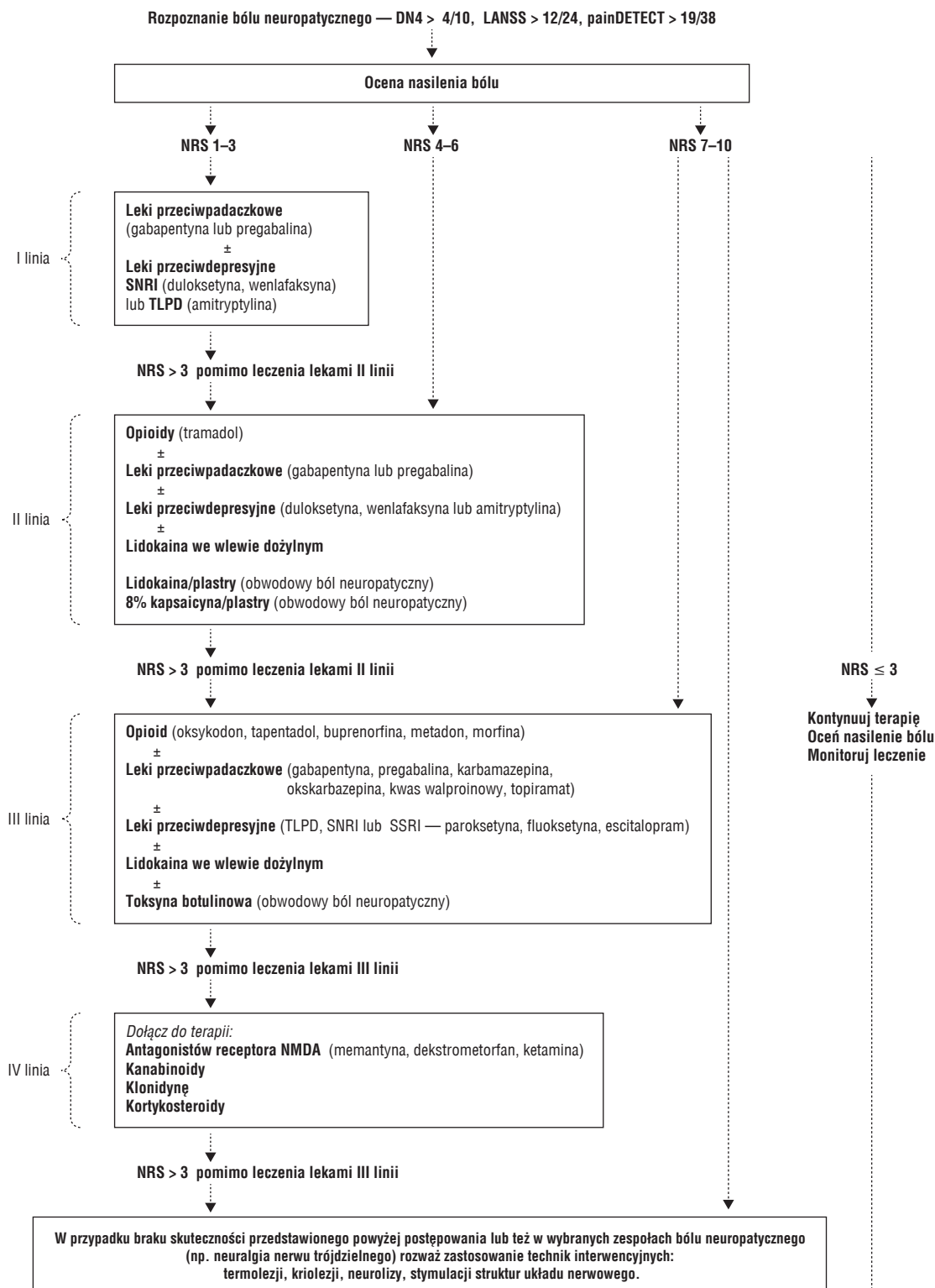
Gabapentyna i pregabalina są skuteczne w leczeniu wielu zespołów bólu neuropatycznego: bolesnej polineuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej, bólu fantomowym, mieszanych zespołach bólu neuropatycznego i bólu towarzyszącego neuropatii w przebiegu HIV [9–12]. Niewątpliwą ich zaletą jest

niewielka liczba interakcji lekowych i dość dobry profil bezpieczeństwa — współczynnik NNH (*number needed to harm*) wynosi dla gabapentyny 26,1. Mogą one jednak powodować sedację, zawroty głowy i obrzęki obwodowe, których nasilenie nakazuje rozpoczęcie terapii od małych dawek i stopniowe ich zwiększanie. Dawkowanie obydwu leków wymaga modyfikacji u chorych z zaburzeniami funkcji nerek, powinno ono być dostosowane do aktualnych wartości klirensu kreatyniny. Ze względu na nieliniową farmakokinetykę gabapentyny, zalecane jest stopniowe, powolne zwiększanie dawek leku, a czas do osiągnięcia skutecznej analgezji jest stosunkowo długi, wynosi niejednokrotnie 1–2 miesiące. Leczenie gabapentyną należy rozpocząć od dawki 100–200 mg 2–3 razy na dobę i stopniowo zwiększać do uzyskania oczekiwanego efektu analgetycznego. Dawka maksymalna leku wynosi 3600 mg na dobę [9, 11]. Uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT (*Number needed to treat*, która określa liczbę pacjentów, u których należy zastosować dany lek, aby u jednego z nich uzyskać 50% ulgę w bólu) dla gabapentyny dla różnych zespołów bólu neuropatycznego wynosi 7,2 (5,9–9,1) [7].

Skuteczność i tolerancja pregabaliny jest podobna do gabapentyny, aczkolwiek pregabalina wykazuje skuteczność zarówno w bólu neuropatycznym ośrodkowym, jak i obwodowym. Dodatkową zaletą pregabaliny jest brak klinicznie istotnych interakcji leków stosowanych w polifarmakoterapii bólu. Ze względu na liniową farmakokinetykę dawkowanie pregabaliny jest znacznie prostsze. Pregabalina jest stosowana w dawkach 150–600 mg na dobę, początek działania przeciwbólowego występuje w okresie 7–10 dni, a czas do uzyskania analgezji jest istotnie krótszy w porównaniu z gabapentyną. Zastosowanie pregabaliny należy rozważyć w przypadku braku skuteczności gabapentyny. Należy ponadto pamiętać o konieczności stopniowej redukcji dawki obydwu tych leków w przypadku ich odstawiania. Uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT dla pregabaliny określona dla różnych zespołów bólu neuropatycznego wynosi 7,7 (6,5–9,4) [7, 9, 11].

### Leki przeciwdepresyjne

Mechanizm działania leków przeciwdepresyjnych polega na zahamowaniu wychwytu zwrotnego noradrenaliny i serotoniny ze szczeliny synaptycznej na poziomie rdzenia kręgowego, a przez to na aktywacji endogennych układów antynocyceptywnych. Ponadto leki te blokują aktywność kluczowych dla procesu nocycepcji receptorów NMDA, hamują przewodnictwo w kanałach sodowych, nasilają analgezję opioidową, działają sympatykolitycznie, przeciwlękowo i zmniejszają



Rycina 1. Algorytm leczenia bólu neuropatycznego

szają napięcie mięśniowe. Niektóre leki przeciwdepresyjne oddziałują także na układ dopaminergiczny, GABA-ergiczny i cholinergiczny, z czego wynikają liczne działania niepożądane, szczególnie często obserwowane u pacjentów w podeszłym wieku. W lecze-

niu bólu neuropatycznego większe znaczenie wywiera wpływ na wchłanianie zwrotne noradrenaliny, ponieważ leki selektywnie hamujące wchłanianie zwrotne serotoniny (SSRI, *selective serotonin reuptake inhibitor*), takie jak paroksetyna czy fluoksetyna, które



powodują istotnie mniej działań niepożądanych, są także znacznie mniej skuteczne — NNT dla paroksetyny lub fluoksetyny wynosi 6,7 w porównaniu z uśrednioną/ekstrapolowaną wartością NNT dla amitriptyliny 3,6 [7, 13]. Trójcykliczne leki przeciwdepresyjne są skuteczne w leczeniu depresji, objawu często współistniejącego u chorych z przewlekłym bólem.

Zgodnie z aktualnymi zaleceniami TLPD i SNRI stanowią pierwszą linię terapii bólu neuropatycznego [7]. Wykazano skuteczność leków przeciwdepresyjnych w wielu zespołach bólu neuropatycznego: neuralgii popółpaściowej, bolesnej polineuropatii cukrzycowej, zespole bólu fantomowego, wieloobjawowym miejscowym zespole bólowym, bólu ośrodkowym, jak również w leczeniu przewlekłych bólów głowy i zespołu bólowego dolnego odcinka kręgosłupa [2]. Należy pamiętać, że TLPD mogą powodować uciążliwe dla pacjenta objawy niepożądane, takie jak suchość w ustach, zaparcie stolca, zaburzenia oddawania moczu i podwójne widzenie. Niekiedy występują również zaburzenia poznawcze, nadmierna sedacja, hipotonia ortostatyczna i zmniejszenie libido. Objawy te można zminimalizować poprzez rozpoczęcie stosowania TLPD od małych dawek podawanych przed snem, a następnie stopniowe ich zwiększanie. Spośród TLPD mniejsze ryzyko objawów niepożądanych dotyczy amin drugorzędowych, takich jak nortryptylina i dezypramina [10, 14].

Podkreślana jest także kardi toksyczność TLPD. Obserwowano zwiększone ryzyko tachykardii zatokowej i komorowych zaburzeń rytmu serca u pacjentów z chorobą niedokrwienią serca leczonych TLPD, a w analizie kohortowej stwierdzono zależność pomiędzy ryzykiem nagłego zgonu sercowego u pacjentów stosujących dawki TLPD powyżej 100 mg na dobę. Z tego powodu zalecane jest obligatoryjne wykonanie elektrokardiogramu u pacjentów po 40. roku życia przed rozpoczęciem terapii i ostrożne stosowanie TLPD u chorych ze schorzeniami układu sercowo-naczyniowego, w dawkach mniejszych niż 100 mg na dobę [15], przy czym Amerykańskie Towarzystwo Geriatryczne (AGS, *American Geriatric Society*) nie zaleca stosowania TLPD u pacjentów po 65. roku życia [14, 15].

Podstawowy lek z grupy TLPD — amitriptylinę — stosuje się drogą doustną niezależnie od posiłków. U dorosłych i dzieci powyżej 16. roku życia leczenie rozpoczyna się od dawki 25 mg na noc, zwiększając o 25 mg, co 3–7 dni do dawki 75 mg na dobę (maksymalnie do 150 mg na dobę). Możliwe jest zastosowanie dawki podzielonej lub jednorazowej dawki na noc. Leczenie do uzyskania efektu terapeutycznego trwa minimum 6–8 tygodni [16]. W razie rezygnacji z terapii amitriptyliną lek należy odstawiać stopniowo.

Amitriptyliny nie powinno się stosować u chorych z przerostem prostaty, jaskrą z wąskim kątem przesączania, stosujących leki podwyższające stężenie serotoniny (ryzyko zespołu serotoninowego) i u pacjentów ze schorzeniami układu krążenia (choroba wieńcowa, niewydolność krążenia, zaburzenia rytmu serca). Uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT dla amitriptyliny określona dla różnych zespołów bólu neuropatycznego wynosi 3,6 (3,0–4,4) [7, 13].

Inhibitory wychwyty zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (wenlafaksyna i duloksetyna), obok TLPD zaliczane są do leków pierwszej linii w terapii bólu neuropatycznego, a uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT dla tej grupy leków określona dla różnych zespołów bólu neuropatycznego wynosi 6,4 (5,2–8,4) [7]. Ich stosowanie wiąże się z mniejszą częstością występowania objawów niepożądanych, jednak skuteczność jest niższa w porównaniu z TLPD. Najczęstsze objawy niepożądane SNRI to sedacja lub niepokój, bezsenność, objawy ze strony przewodu pokarmowego, takie jak: nudności i biegunka, objawy antycholinergiczne, zaburzenia seksualne, przyrost masy ciała. W przypadku wenlafaksyny obserwowano także zaburzenia przewodnictwa w obrębie mięśnia sercowego (5% pacjentów) i wzrost ciśnienia tętniczego krwi, dlatego lek powinien być ostrożnie stosowany u pacjentów z chorobami układu sercowo-naczyniowego. Zalecane jest badanie EKG u pacjentów leczonych wenlafaksyną [2, 10, 16, 17]. Dawkowanie wenlafaksyny powinno być indywidualne, najczęściej lek podaje się drogą doustną w czasie posiłku; tabletki lub kapsułki należy połykać w całości. U dorosłych zalecana dawka początkowa wynosi 75 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, po 3–4 tygodniach leczenia dawkę można zwiększyć do 150 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, dawka maksymalna leku wynosi 225 mg na dobę. Do ustalenia skutecznego dawkowania i osiągnięcia zadowalającej analgezji zazwyczaj niezbędny jest okres 2 do 6 tygodni leczenia, wymagane jest także stopniowe zmniejszanie dawki leku w przypadku jego odstawiania [16].

Duloksetyna jest zatwierdzona przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA, *Food and Drug Administration*) do leczenia bólu u pacjentów z fibromialgią, neuropatią cukrzycową i zespołach bólowych dolnego odcinka kręgosłupa (w Polsce lek zarejestrowano wyłącznie do leczenia neuropatii cukrzycowej). Duloksetynę stosuje się w dawce początkowej 30 mg na dobę, po tygodniu dawkę można stopniowo zwiększyć do 120 mg na dobę w 2 dawkach podzielonych, minimalny czas leczenia wynosi około 4 tygodni [16]. Duloksetyna jest lepiej tolerowana i wykazuje korzystniejszy profil bezpieczeństwa w porównaniu z TLPD. Należy pamiętać, że nagłe odstawienie tego leku

może wywołać zespół objawów abstynencji. Nudności stanowią najczęstszy objaw niepożądany SNRI, występujący u 22–25% pacjentów, natomiast drugim co do częstości występowania objawem niepożądanym są zaburzenia snu obserwowane u 17–19% pacjentów.

## Leczenie drugiej linii

### Tramadol

Skuteczność tramadolu potwierdzono w wielu zespołach bólu neuropatycznego (w neuralgii popółpaścowej NNT 3,4, w bolesnej polineuropatii cukrzycowej NNT 4,9) [18, 19]. Natomiast uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT dla różnych zespołów bólu neuropatycznego wynosi dla tramadolu 4,7 (3,6–6,7) [7]. Należy jednak podkreślić, że analizy dotyczące skuteczności zastosowania tramadolu u pacjentów z zespołami bólu neuropatycznego są oparte na nielicznych randomizowanych badaniach klinicznych [20].

Tramadol wykazuje podwójny mechanizm działania, jest słabym agonistą receptora opioidowego  $\mu$  (MOR), ponadto hamuje wychwyt zwrotny serotoniny i noradrenaliny ze szczeliny synaptycznej. Tramadol powoduje typowe dla opioidów działania niepożądane — najczęściej obserwowane to sedacja, zawroty głowy i nudności. Tramadol obniża próg drgawkowy i może być, w wyniku interakcji z innymi lekami (m.in. SSRI, SNRI), przyczyną zespołu serotoninowego. Należy zawsze brać pod uwagę ryzyko wystąpienia zespołu serotoninowego u pacjentów leczonych tramadolem i lekami wpływającymi na wychwyt zwrotny serotoniny. Pacjenci w podeszłym wieku, z zaburzeniami czynności nerek i wątroby są bardziej predysponowani do kumulacji leku i występowania objawów niepożądanych, dlatego w tych grupach chorych należy stosować tramadol w najniższych skutecznych dawkach, monitorując stan pacjenta. W leczeniu przewlekłego bólu tramadol stosuje się najczęściej w dawkach 200–400 mg na dobę w postaci preparatów o kontrolowanym uwalnianiu, podawanych drogą doustną co 12 godzin.

### Leki stabilizujące błonę komórkową

#### *Lidokaina podawana drogą dożylną*

Zasadniczym miejscem oddziaływania lidokainy podawanej drogą dożylną są napięciowo-zależne kanały sodowe. Błona komórkowa w uszkodzonym nerwie może zawierać znacznie większą liczbę kanałów sodowych, ich różnych subpopulacji (np. Nav1.3, Nav1.7, Nav1.8), które ulegają istotnej ekspresji/zwiększonej regulacji w bólu neuropatycznym. Patologiczne kanały sodowe są źródłem samoistnych wyładowań we włóknach nerwowych i odpowiadają za podtrzymywanie wzmożonej pobudliwości na wyższych poziomach układu nerwowego. Wyładowania

ektopowe mogą powstawać w miejscu uszkodzenia nerwu, w zwoju rdzeniowym lub na poziomie tworzącego się w miejscu uszkodzenia nerwiaka. Lidokaina wygasa ogniska ektopowe samoistnych pobudzeń w uszkodzonym nerwie. Efekt działania przeciwbólowego lidokainy stosowanej drogą dożylną następuje od kilku do 30 minut po rozpoczęciu wlewu i osiąga szczyt działania po 60–120 minutach. Lidokaina stosowana jest we wlewie w dawce 3–5 mg/kg masy ciała w okresie 30 minut i jest skuteczna zarówno w leczeniu bólu neuropatycznego powstałego w wyniku uszkodzenia nerwów obwodowych, jak i w bólu ośrodkowym, a NNT w tych zespołach bólowych wynosi 2,5 [16]. W metaanalizach wykazano skuteczność stosowanej drogą dożylną lidokainy w leczeniu różnych zespołów bólu neuropatycznego i mięśniowo-powięziowego [21–23].

### Leki stosowane powierzchniowo

#### *Lidokaina w plastrach 5%*

Plastry zawierające 5-procentową lidokainę działają miejscowo na patologiczne, regulowane napięciem kanały sodowe (VGSC, *Voltage Gated Sodium Channels*), które powstają w uszkodzonych włóknach nerwowych. Kanały te ulegają nagromadzeniu w miejscach uszkodzenia, wyzwalając powtarzalne pobudzenia ektopowe, które cechuje wysoka zdolność do wiązania z lidokainą. Dysocjacja lidokainy z VGSC jest powolna, lek przenika przez skórę i w niewielkim stopniu (do 5%) wchłania się do naczyń krwionośnych, wiąże się natomiast z wewnętrzną ścianą patologicznych napięciowo-zależnych kanałów sodowych, które powstają w zakończeniach włókien nerwowych i w keratynocytach. W wyniku zablokowania patologicznych kanałów sodowych dochodzi do zahamowania powstawania pobudzeń ektopowych [5, 24]. Lidokaina stosowana miejscowo blokuje ponadto uwalnianie pronocypetywnych mediatorów przez keratynocyty, które stanowią 95% komórek naskórka. Mediatory uwalniane przez te komórki są elementem systemu przekazu sygnałów, a aktywacja keratynocytów indukuje procesy obwodowej sensytyzacji, blokowane przez miejscowe zastosowanie lidokainy. Ponadto, lidokaina stosowana w postaci plastrów zapewnia dodatkowo efekt ochłodzenia skóry i mechaniczną ochronę obszarów skóry objętych procesem patologicznym. Lidokaina zawarta w plastrach w minimalnym stopniu wchłaniania się do krążenia (< 5%), a współczynnik NNH dla lidokainy w plastrach jest bardzo wysoki i wynosi około 28, co świadczy o bezpieczeństwie leku, stąd monitorowanie parametrów hemodynamicznych podczas stosowania lidokainy w plastrach nie jest wymagane. Najczęstszym działaniem niepożądanym 5-procentowej lidokainy w plastrach jest miejscowe podrażnienie skóry, ale za-

zwyczaj przebiega ono łagodnie [25]. Lidokaina stosowana powierzchniowo jest lekiem zalecanym w terapii zlokalizowanego, obwodowego bólu neuropatycznego. Wykazano skuteczność plastrów z 5-procentową lidokainą w randomizowanych badaniach klinicznych w terapii bólu towarzyszącego neuralgii popółpaścowej, bolesnej neuropatii cukrzycowej, przetrwałemu bólowi pourazowemu i pooperacyjnemu, jak również w mieszanych, zlokalizowanych zespołach bólu przewlekłego [7, 23, 24]. Warto podkreślić, że niektóre rekomendacje uznają plastry z 5-procentową lidokainą jako lek pierwszej linii postępowania u pacjentów w podeszłym wieku, zwłaszcza u chorych z zespołem kruchości [26]. Stosowanie leków powierzchniowych, takich jak plastry z lidokainą, może być preferowane w porównaniu z lekami działającymi systemowo ze względu na korzystny profil bezpieczeństwa, a w przypadku bolesnej neuropatii cukrzycowej skuteczność plastrów z lidokainą jest porównywalna z amitryptyliną, kapsaicyną, gabapentyną i pregabalina, jednakże stosowanie 5-procentowej lidokainy wiąże się z mniejszą liczbą i mniej nasilonymi działaniami niepożądanymi [5, 25, 27].

### **Kapsaicyna w plastrach 8%**

Kapsaicyna jest wysoce wybiórczym agonistą receptora waniloidowego z grupy receptorów przejściowego potencjału (TRPV1). Początkowy wpływ kapsaicyny polega na aktywacji receptorów TRPV1 w skórze, co wywołuje podrażnienie i rumień w wyniku uwolnienia wazoaktywnych neuropeptydów, przede wszystkim substancji P, a następnie na gwałtownym napływie jonów wapniowych przez kanały jonowe sprzężone z receptorem TRPV1, co powoduje długotrwałą dysfunkcję mitochondriów i w następstwie tego zanik pierwotnych zakończeń nerwowych w miejscu aplikacji plastra. Klinicznie proces ten manifestuje się brakiem stymulacji nocyceptywnej z tego obszaru, a powrót normalnej funkcji receptorów następuje po okresie kilku tygodni do 3 miesięcy. Mechanizm działania kapsaicyny, poza inaktywacją receptorów waniloidowych, polega również na usuwaniu neuroprekaźnika substancji P (SP) z pierwotnych zakończeń włókien nerwowych. Najwięcej badań oceniających skuteczność 8-procentowej kapsaicyny w leczeniu bólu neuropatycznego przeprowadzono u chorych z neuralgią popółpaścową, bolesną neuropatią w przebiegu HIV i w bolesnych radikulopatiach [8, 28, 29]. Plastry z kapsaicyną stosowano zarówno w monoterapii, jak i w połączeniu z innymi lekami podawanymi chorym z bólem neuropatycznym [5]. Uśredniona/ekstrapolowana wartość NNT dla różnych zespołów bólu neuropatycznego dla plastrów z 8-procentową kapsaicyną wynosi 10,6 (7,4–19,0) [7, 30]. Należy także podkreślić,

że analiza dotycząca skuteczności zastosowania plastrów z 8% kapsaicyną u pacjentów z zespołami bólu neuropatycznego jest oparta na badaniach klinicznych o umiarkowanym lub niskim poziomie wiarygodności dowodów naukowych [31].

## **Leczenie trzeciej linii**

### **Opioidy**

Skuteczność opioidów w leczeniu bólu neuropatycznego potwierdzono u chorych z neuralgią popółpaścową, polineuropatią cukrzycową, bólem porażenia rdzenia kręgowego, po amputacji kończyny i mieszanych zespołach bólu przewlekłego z komponentem neuropatycznym [8].

Uśredniona wartość NNT, głównie dla zespołów zlokalizowanego obwodowego bólu neuropatycznego, dla oksykodonu (10–120 mg/dobę) i morfiny (90–240 mg/dobę) określono na 4,3 (3,4–5,8) [7]. Jednakże z powodu obaw dotyczących bezpieczeństwa długoterminowego stosowania, analgetyki opioidowe zaliczono do leków III linii w leczeniu bólu neuropatycznego. Opioidy powinny być stosowane u pacjentów, którzy nie odpowiadają na leki pierwszej i drugiej linii, natomiast mogą być lekami z wyboru w leczeniu ostrego bólu neuropatycznego o nasileniu w NRS 7–10, bólu neuropatycznego towarzyszącego chorobie nowotworowej i zaostrzeń przewlekłego bólu neuropatycznego o silnym natężeniu w NRS 7–10 [7–9]. Spośród silnych opioidów na szczególną uwagę zasługują oksykodon, metadon, tapentadol i buprenorfina. Oksykodon poza działaniem na receptory opioidowe  $\mu$  (MOR) jest także agonistą receptora opioidowego  $\kappa$ . Oksykodon jest skuteczny w leczeniu chorych z wieloma zespołami bólu neuropatycznego, w tym z neuralgią popółpaścową, bolesną polineuropatią cukrzycową i bólami krzyża [32–34]. Należy podkreślić, że analizy dotyczące skuteczności oksykodonu u pacjentów z neuralgią popółpaścową i bolesną polineuropatią cukrzycową są oparte na niskiej jakości dowodów naukowych i brak potwierdzenia skuteczności oksykodonu w innych zespołach bólu neuropatycznego [35].

Natomiast metadon, poza oddziaływaniem na receptory opioidowe  $\mu$  (MOR), blokuje kluczowe dla procesu nocycepcji receptory NMDA, co tłumaczy skuteczność leku w terapii różnych zespołów bólu neuropatycznego, co potwierdzono w badaniach klinicznych [36–38]. Należy podkreślić, że analizy skuteczności metadonu u pacjentów z bólem neuropatycznym są także oparte na niskiej jakości dowodów naukowych [39].

Tapentadol jest przedstawicielem nowej klasy działających ośrodkowo leków przeciwbólowych określanej



jako MOR-NRI (*mu-opioid receptor agonist/noradrenaline reuptake inhibition*); jest agonistą receptora opioidowego  $\mu$  (MOR) i inhibitorem zwrotnego wychwytu noradrenalin. W przeciwieństwie do tramadolu nie wywiera znaczącego wpływu na wychwyt zwrotny serotoniny [40]. Z uwagi na podwójny mechanizm działania i wpływ na noradrenergiczny układ antynocyceptywny, tapentadol wydaje się być obiecującą opcją terapeutyczną w leczeniu bólu neuropatycznego w przebiegu bolesnej polineuropatii cukrzycowej i zespołu bólowego kregosłupa oraz zespołów bólowych z komponentem neuropatycznym u chorych na nowotwory [41–43]. Dobra tolerancja tapentadolu w zakresie działań niepożądanych ze strony przewodu pokarmowego, OUN, układu sercowo-naczyniowego i mniejszy w porównaniu z innymi opioidami, potencjał wywoływania zaburzeń hormonalnych i ryzyka rozwoju uzależnienia psychicznego, stanowią ważne zalety, zwłaszcza podczas długotrwałej terapii bólu przewlekłego [44]. Brak jest natomiast wystarczających dowodów potwierdzających lub negujących zasadność stosowania morfiny u pacjentów z bólem neuropatycznym [45].

Należy także podkreślić, że podobnie jak w przypadku tramadolu, obawy dotyczące bezpieczeństwa długoterminowego stosowania silnych opioidów, szczególnie ryzyka rozwoju uzależnienia psychicznego i nadużywania oraz wywołania zaburzeń immunologicznych i hormonalnych powodują, że opioidy nie są zalecane jako leki pierwszej i drugiej linii w leczeniu bólu neuropatycznego. W razie konieczności stosowania zaleca się rozpoczynanie leczenia od małych dawek opioidów, indywidualne dawkowanie, monitorowanie objawów niepożądanych i ocenę ryzyka niewłaściwego stosowania opioidów. Zaleca się stosowanie preparatów o kontrolowanym uwalnianiu podawanych drogą doustną lub przezskórną.

### Inne leki przeciwpadaczkowe

Pozostałe leki z grupy przeciwpadaczkowych, takie jak karbamazepina, topiramata, lamotrygina, okskarbazepina, kwas walproinowy nie posiadają jasnej pozycji i wystarczającej liczby badań klinicznych z randomizacją (RCT, *randomized clinical trials*), potwierdzających ich skuteczność i bezpieczeństwo, z wyjątkiem karbamazepiny i okskarbazepiny, które pozostają nadal lekami z wyboru w leczeniu bólu w przebiegu neuralgii nerwu trójdzielnego. Dlatego też leki te są zalecane jako leki trzeciej linii postępowania terapeutycznego [8, 46, 47]. Zgodnie z aktualnymi zaleceniami leczenia bólu neuropatycznego są one zarezerwowane dla pacjentów, którzy z powodu niemożliwych do zaakceptowania działań niepożądanych nie tolerują lub nie odpowiadają w satysfakcjonującym stopniu na leki pierwszej i drugiej linii [7].

### Inne leki przeciwdepresyjne (poza TLPD i SNRI)

W leczeniu bólu neuropatycznego poza TLPD i SNRI znalazły także zastosowanie SSRI, takie jak paroksetyna, fluoksetyna i escitalopram, które są zaliczane przez aktualne wytyczne do leków trzeciej linii. Leki selektywnie hamujące wychwyt zwrotny serotoniny wykazują podobny profil bezpieczeństwa i tolerancji do SNRI, jednak niewiele doniesień dotyczy ich skuteczności w leczeniu bólu neuropatycznego, a wyniki są niejednoznaczne [48–50]. Główne wskazania do zastosowania SSRI stanowią towarzyszące bólowi przewlekłemu depresja, niepokój i bezsenność.

### Leki stosowane powierzchniowo (niskie stężenia kapsaicyny)

Kapsaicyna 0,025–0,075% w kremie lub maści działa poprzez usuwanie neuroprzebieżnika substancji P (SP) z zakończeń włókien nerwowych i na tej drodze hamuje powstawanie informacji bólowej. W przeprowadzonych badaniach klinicznych 0,025% lub 0,075% kapsaicyna zastosowana miejscowo w postaci kremu powodowała zmniejszenie nasilenia bólu w neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej i w neuralgii po uszkodzeniu nerwu [16, 51]. Natomiast brak wystarczających dowodów potwierdzających lub negujących zasadność stosowania 0,025–0,075% kapsaicyny u pacjentów z bólem neuropatycznym [52]. Ponadto konieczność kilkukrotnego nakładania leku w ciągu doby i zanieczyszczenie otoczenia ograniczają stosowanie leku [51].

### Toksyna botulinowa

Mechanizm działania przeciwbólowego toksyny botulinowej (BoNT) u pacjentów z bólem neuropatycznym jest następstwem zahamowania uwalniania pronocyceptywnych neuroprzebieżników, czyli substancji P, peptydu pochodnego genu kalcytoniny (CGRP, *calcitonin gene-related peptide*) i glutaminianów z pierwotnych zakończeń nerwowych oraz zablokowania ekspresji i aktywacji receptorów waniłoidowych TRPV1 (odpowiedzialnych między innymi za wzrost pobudliwości nocyceptorów), co blokuje rozwój obwodowej sensytyzacji. Zahamowanie uwalniania substancji P i CGRP po iniekcji BoNT następuje także w strukturach OUN, co hamuje to rozwój ośrodkowej sensytyzacji [53].

Badania kliniczne wskazują, że po podskórnej lub śródskórnej iniekcji BoNT w zakresie „pola bólowego” uzyskuje się skuteczny efekt przeciwbólowy (poziom wiarygodności A) u pacjentów z neuralgią popółpaścową i neuralgią nerwu V oraz bolesną neuropatią cukrzycową i neuralgią pourazową (poziom wiarygodności B) [54]. Opisano także pozytywne działanie przeciwbólowe po iniekcji BoNT u pacjentów z zespołem

wielobjawowego bólu miejscowego, z zespołem cieśni nadgarstka, neuralgią nerwów potylicznych, bólem fantomowym i bólem ośrodkowym po udarze lub urazie rdzenia [55]. U pacjentów z bólem neuropatycznym BoNT podawana jest śródskórną i podskórną w dawce 2,5–50 j. na jeden punkt wkłucia (liczba punktów 1–40) do całkowitej dawki 6–300 j. lub domięśniowo w dawce 10–20 j. na jeden punkt wkłucia [53]. Podania BoNT w obszarach alodynii lub bólu o dużym nasileniu można łączyć z lidokainą i/lub steroidem [56].

## Leki czwartej linii

### Antagoniści receptora NMDA

Receptory NMDA odgrywają kluczową rolę zarówno w rozwoju ośrodkowej sensytyzacji, jak i rozwoju tolerancji między innymi na opioidowe leki przeciwbólowe. Leki blokujące aktywację kompleksu receptora NMDA — kanał jonowy dla jonów sodowych i wapniowych przez aminokwasy pobudzające (glutaminiany) uwalniane w następstwie działania stymulacji neuronalnej (w tym bólowej) mogą być rozważane w leczeniu bólu neuropatycznego, także z uwagi na potencjalną możliwość hamowania rozwoju tolerancji na efekty przeciwbólowe opioidów. Ze względu na toksyczność specyficznych antagonistów NMDA, w badaniach doświadczalnych i klinicznych stosowano znane od dawna leki będące niekompetycyjnymi antagonistami receptorów NMDA, takie jak ketamina, dekskrometorfan i memantyna. Najczęściej stosuje się ketaminę podawaną drogą doustną, w dawce 20–40 mg 4–6 razy na dobę, jakkolwiek podstawową trudnością jest utrzymanie stabilności wodnego roztworu leku [6]. W metaanalizie przeprowadzonej przez Mahera i wsp. wykazano, że wielokrotne dożylnie wlewy ketaminy w dawce 0,1–0,5 mg/kg mc./godzinę do całkowitej dawki 324–6800 mg, podawane przez wiele dni (niejednokrotnie wymagana hospitalizacja) długotrwale zmniejszają nasilenie przewlekłego bólu neuropatycznego (II poziom wiarygodności wg medycyny opartej na faktach [EBM, evidence-based medicine]) [57]. Wykazano także skuteczność kremu 2-procentowej ketaminy podawanego powierzchniowo u chorych na nowotwory z neuropatią po chemio- i radioterapii [58, 59].

Innym lekiem jest dekskrometorfan (lek przeciwkaszlowy), który stosowano u pacjentów z bolesną neuropatią cukrzycową, neuralgią popółpaścową i bólem neuropatycznym po urazie, jednakże wyniki badań są niejednoznaczne, co może wiązać się ze stosowaniem zbyt małych dawek leku [60, 61]. Dekskrometorfan wykazuje znacznie mniej działań niepożądanych (NNH 8,8), w porównaniu z ketaminą. Podawany jest drogą doustną w dawce 45 mg 2–3 razy na dobę lub domięśniowo w dawce 5 mg/kg mc.

U pacjentów z neuralgią popółpaścową, bolesną neuropatią cukrzycową, przetrwałym bólem pooperacyjnym, zespołem wielobjawowego bólu miejscowego, bólem fantomowym i fibromyalgią stosowano memantynę [62–67] drogą doustną, w dawkach wzrastających, zwiększanych o 5–10 mg, co 4–5 dni, do dawki 40–60 mg na dobę [68]. Memantyna przez bardzo krótki okres czasu blokuje receptory NMDA poprzez wiązanie się z miejscem fencyklidynowym (PCP, *phencyclidine*), przez co nie zaburza fizjologicznej funkcji receptora NMDA, a leczenie jest zazwyczaj dobrze tolerowane. Jednak wyniki badań oceniających skuteczność memantyny w terapii bólu neuropatycznego są niejednoznaczne, a jakość dowodów wynikająca z badań klinicznych niska [68, 69].

### Kanabinoidy

Molekularny mechanizm działania kanabinoidów na proces nocyciepcji wiąże się z hamowaniem cykazy adenylanowej, blokowaniem kanałów wapniowych i indukcją genów o szybkiej transkrypcji. Metaanaliza przeprowadzona przez Menga i wsp. wykazała skuteczność kanabinoidów jako koanalgetyków w niektórych postaciach bólu neuropatycznego, zarówno obwodowego z alodynią, jak i ośrodkowego (stwardnienie rozsiane) [70]. Badania przedkliniczne sugerują także, że kanabinoidy mogą być skuteczne w zapobieganiu bolesnej neuropatii obwodowej wywołanej chemioterapią, jakkolwiek jakość dowodów według *Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation* (GRADE) jest niska [71]. Według Finnerup z powodu braku wystarczających dowodów kanabinoidy nie są zalecane w leczeniu chorych z bólem neuropatycznym [7]. Kanabinoidy stosowane przez krótki okres czasu wykazują akceptowalny profil bezpieczeństwa, leczenie zazwyczaj jest dość dobrze tolerowane. Zalecana jest ostrożność podczas równoczesnego stosowania leków psychotropowych, ponieważ mogą one potęgować efekty niepożądane kanabinoidów.

### Agoniści receptora alfa-2-adrenergicznego

Klonidyna 0,1-procentowa w plastrach stosowana powierzchniowo skutecznie łagodzi ból towarzyszący bolesnej neuropatii cukrzycowej, neuralgii popółpaścowej i zmniejsza przeczulicę skóry towarzyszącą neuropatiom nerwu trójdzielnego. Efekt przeciwbólowy jest prawdopodobnie następstwem wchłaniania leku i wiąże się z presynaptycznym zmniejszeniem uwalniania noradrenaliny z zakończeń układu współczulnego oraz ze zwiększeniem uwalniania endogennych opioidów (enkefalin) [51, 72]. Jednak wyniki badań są niejednoznaczne, a jakość dowodów wynikająca z badań klinicznych niska [7].

## Kortykosteroidy

Mechanizm działania przeciwbólowego wiąże się z efektem przeciwzapalnym, przeciwobrzękowym, blokowaniem prozapalnych cytokin i prawdopodobnie z bezpośrednim działaniem hamującym aktywność elektryczną uszkodzonego nerwu. W leczeniu bólu przewlekłego kortykosteroidy stosowane są również miejscowo. Jak wynika z badań klinicznych miejscowe, okołonerkowe zastosowanie kortykosteroidów u pacjentów z bólem w następstwie urazu lub ucisku nerwów obwodowych powoduje zahamowanie bodźcotwórczej aktywności w miejscu uszkodzenia nerwu i zmniejszenie nasilenia i obszaru alodynii. Okołonerkowo stosowano iniekcje octanu metyloprednizolonu w dawce 40–80 mg, lub betametazonu w dawce 7–14 mg [73, 74]. Zmniejszenie nasilenia bólu obserwowano także po podaniu metyloprednizolonu drogą dożylną w dawce do 24 mg na dobę u pacjentów z bólem ośrodkowym po udarze [75]. Zewnątrzpogonowe podanie kortykosteroidów (betametazonu) przynosi także ulgę w ostrych zespołach bólowych wywołanych uciskiem nerwu rdzeniowego, na przykład przez fragment jądra miazdzystego [16, 76].

## Terapia skojarzona

Wiele badań klinicznych dostarcza dowodów na poprawę skuteczności terapii bólu neuropatycznego poprzez stosowanie skojarzonej farmakoterapii. Zastosowanie leków o różnych mechanizmach działania przeciwbólowego przyczynia się do poprawy skuteczności terapii, a także, dzięki możliwości redukcji dawek leków, do zmniejszenia częstości występowania i nasilenia działań niepożądanych i w konsekwencji odsetka pacjentów rezygnujących z terapii. Dobre wyniki można uzyskać, łącząc przykładowo gabapentynę lub pregabalinę z TLPD (poziom wiarygodności dowodów 1 + A wg CDC) lub z SNRI (poziom wiarygodności dowodów I/II + B/C wg CDC) [69].

## Piśmiennictwo

1. Finnerup NB, Haroutounian S, Kamerman P, et al. Neuropathic pain: an updated grading system for research and clinical practice. *Pain*. 2016; 157(8): 1599–1606, doi: [10.1097/j.pain.0000000000000492](https://doi.org/10.1097/j.pain.0000000000000492), indexed in Pubmed: 27115670.
2. Neuropathic Pain: The Pharmacological Management of Neuropathic Pain in Adults in Non-specialist Settings [Internet]. Centre for Clinical Practice at NICE. 2013.
3. Szczudlik A, Dobrogowski J, Wordliczek J, et al. Diagnosis and management of neuropathic pain: review of literature and recommendations of the Polish Association for the study of pain and the Polish Neurological Society - part one. *Neurol Neurochir Pol*. 2014; 48(4): 262–271, doi: [10.1016/j.pjnns.2014.07.011](https://doi.org/10.1016/j.pjnns.2014.07.011), indexed in Pubmed: 25168326.
4. Chien CW, Bagraith KS, Khan A, et al. Comparative responsiveness of verbal and numerical rating scales to measure pain intensity in patients with chronic pain. *J Pain*. 2013; 14(12): 1653–1662, doi: [10.1016/j.jpain.2013.08.006](https://doi.org/10.1016/j.jpain.2013.08.006), indexed in Pubmed: 24290445.
5. Attal N, Bouhassira D. Pharmacotherapy of neuropathic pain: which drugs, which treatment algorithms? *Pain*. 2015; 156 Suppl 1: S104–S114, doi: [10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15](https://doi.org/10.1097/01.j.pain.0000460358.01998.15), indexed in Pubmed: 25789426.
6. Jongen JLM, Hans G, Benzon HT, et al. Neuropathic pain and pharmacological treatment. *Pain Pract*. 2014; 14(3): 283–295, doi: [10.1111/papr.12085](https://doi.org/10.1111/papr.12085), indexed in Pubmed: 23750502.
7. Finnerup NB, Attal N, Haroutounian S, et al. Pharmacotherapy for neuropathic pain in adults: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Neurol*. 2015; 14(2): 162–173, doi: [10.1016/S1474-4422\(14\)70251-0](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70251-0), indexed in Pubmed: 25575710.
8. Dosenovic S, Jelacic Kadic A, Miljanovic M, et al. Interventions for Neuropathic Pain: An Overview of Systematic Reviews. *Anesth Analg*. 2017; 125(2): 643–652, doi: [10.1213/ANE.0000000000001998](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001998), indexed in Pubmed: 28731977.
9. Dworkin RH, O'Connor AB, Audette J, et al. Recommendations for the pharmacological management of neuropathic pain: an overview and literature update. *Mayo Clin Proc*. 2010; 85(3 Suppl): S3–14, doi: [10.4065/mcp.2009.0649](https://doi.org/10.4065/mcp.2009.0649), indexed in Pubmed: 20194146.
10. Attal N, Gruccu G, Haanpaa M, et al. EFNS guidelines on pharmacological treatment of neuropathic pain; 2009 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 13: 1153–1169.
11. Jensen TS, Finnerup NB. Management of neuropathic pain. Mogil J. ed. IASP Press 2010: 283–290.
12. Simpson DM, Schifitto G, Clifford DB, et al. 1066 HIV Neuropathy Study Group. Pregabalin for painful HIV neuropathy: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Neurology*. 2010; 74(5): 413–420, doi: [10.1212/WNL.0b013e3181ccc6ef](https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181ccc6ef), indexed in Pubmed: 20124207.
13. Moore RA, Derry S, Aldington D, et al. Amitriptyline for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(7): CD008242, doi: [10.1002/14651858.CD008242.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD008242.pub3), indexed in Pubmed: 26146793.
14. Pickering G, Marcoux M, Chapiro S, et al. An Algorithm for Neuropathic Pain Management in Older People. *Drugs Aging*. 2016; 33(8): 575–583, doi: [10.1007/s40266-016-0389-7](https://doi.org/10.1007/s40266-016-0389-7), indexed in Pubmed: 27510615.
15. Berger A, Dukes EM, Edelsberg J, et al. Use of tricyclic antidepressants in older patients with painful neuropathies. *Eur J Clin Pharmacol*. 2006; 62(9): 757–764, doi: [10.1007/s00228-006-0161-8](https://doi.org/10.1007/s00228-006-0161-8), indexed in Pubmed: 16802165.
16. Przeklasa-Muszyńska A, Wordliczek J, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J. Koanalgetyki (adjuwanty), w: Leczenie bólu. PZWL 2017: 94–109.
17. Gallagher HC, Gallagher RM, Butler M, et al. Venlafaxine for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015(8): CD011091, doi: [10.1002/14651858.CD011091.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011091.pub2), indexed in Pubmed: 26298465.
18. Attal N, Cruccu G, Baron R, et al. European Federation of Neurological Societies. EFNS guidelines on the pharmacological treatment of neuropathic pain: 2010 revision. *Eur J Neurol*. 2010; 17(9): 1113–e88, doi: [10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x](https://doi.org/10.1111/j.1468-1331.2010.02999.x), indexed in Pubmed: 20402746.
19. Deng Y, Luo L, Hu Y, et al. Clinical practice guidelines for the management of neuropathic pain: a systematic review. *BMC Anesthesiol*. 2016; 16: 12, doi: [10.1186/s12871-015-0150-5](https://doi.org/10.1186/s12871-015-0150-5), indexed in Pubmed: 26892406.
20. Duehmke RM, Derry S, Wiffen PJ, et al. Tramadol for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2017; 6: CD003726, doi: [10.1002/14651858.CD003726.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD003726.pub4), indexed in Pubmed: 28616956.

21. de Souza MF, Kraychete DC. [The analgesic effect of intravenous lidocaine in the treatment of chronic pain: a literature review]. *Rev Bras Reumatol.* 2014; 54(5): 386–392, doi: [10.1016/j.rbr.2014.01.010](https://doi.org/10.1016/j.rbr.2014.01.010), indexed in Pubmed: [25627303](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25627303/).
22. Przeklasa-Muszyńska A, Kocot-Kępska M, Dobrogowski J, et al. Intravenous lidocaine infusions in a multidirectional model of treatment of neuropathic pain patients. *Pharmacol Rep.* 2016; 68(5): 1069–1075, doi: [10.1016/j.pha-rep.2016.06.010](https://doi.org/10.1016/j.pha-rep.2016.06.010), indexed in Pubmed: [27552062](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27552062/).
23. Hutson P, Backonja M, Knurr H. Intravenous lidocaine for neuropathic pain: a retrospective analysis of tolerability and efficacy. *Pain Med.* 2015; 16(3): 531–536, doi: [10.1111/pme.12642](https://doi.org/10.1111/pme.12642), indexed in Pubmed: [25530475](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25530475/).
24. de León-Casasola OA, Mayoral V. The topical 5% lidocaine medicated plaster in localized neuropathic pain: a reappraisal of the clinical evidence. *J Pain Res.* 2016; 9: 67–79, doi: [10.2147/JPR.S99231](https://doi.org/10.2147/JPR.S99231), indexed in Pubmed: [26929664](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26929664/).
25. Wordliczek J, Dobrogowski J. Przeskórne i powierzchniowe podawanie leków w terapii bólu. W: *Leczenie bólu* (red. Wordliczek J, Dobrogowski J). PZWL : 110–123.
26. Baron R, Allegri M, Correa-Illanes G, et al. The 5% Lidocaine-Medicated Plaster: Its Inclusion in International Treatment Guidelines for Treating Localized Neuropathic Pain, and Clinical Evidence Supporting its Use. *Pain Ther.* 2016; 5(2): 149–169, doi: [10.1007/s40122-016-0060-3](https://doi.org/10.1007/s40122-016-0060-3), indexed in Pubmed: [27822619](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27822619/).
27. Zajączkowska R, Wordliczek J. Postępy w farmakoterapii bólu neuropatycznego. *Przewodnik Lekarski.* 2012; 15: 117–124.
28. Baron R, Treede RD, Birklein F, et al. Treatment of painful radiculopathies with capsaicin 8% cutaneous patch. *Curr Med Res Opin.* 2017; 33(8): 1401–1411, doi: [10.1080/03007995.2017.1322569](https://doi.org/10.1080/03007995.2017.1322569).
29. Mankowski C, Poole CD, Ernault E, et al. Effectiveness of the capsaicin 8% patch in the management of peripheral neuropathic pain in European clinical practice: the ASCEND study. *BMC Neurol.* 2017; 17(1): 80, doi: [10.1186/s12883-017-0836-z](https://doi.org/10.1186/s12883-017-0836-z), indexed in Pubmed: [28431564](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28431564/).
30. Schug SA, Goddard C. Recent advances in the pharmacological management of acute and chronic pain. *Ann Palliat Med.* 2014; 3(4): 263–275, doi: [10.3978/j.issn.2224-5820.2014.10.02](https://doi.org/10.3978/j.issn.2224-5820.2014.10.02), indexed in Pubmed: [25841906](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25841906/).
31. Derry S, Rice ASC, Cole P, et al. Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 1: CD007393, doi: [10.1002/14651858.CD007393.pub4](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007393.pub4), indexed in Pubmed: [28085183](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28085183/).
32. Dworkin RH, Barabano RL, Tying SK, et al. A randomized, placebo-controlled trial of oxycodone and of gabapentin for acute pain in herpes zoster. *Pain.* 2009; 142(3): 209–217, doi: [10.1016/j.pain.2008.12.022](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.12.022), indexed in Pubmed: [19195785](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19195785/).
33. Gimbel JS, Richards P, Portenoy RK. Controlled-release oxycodone for pain in diabetic neuropathy: a randomized controlled trial. *Neurology.* 2003; 60(6): 927–934, indexed in Pubmed: [12654955](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/12654955/).
34. Ueberall MA, Mueller-Schwefe GHH. Efficacy and tolerability balance of oxycodone/naloxone and tapentadol in chronic low back pain with a neuropathic component: a blinded end point analysis of randomly selected routine data from 12-week prospective open-label observations. *J Pain Res.* 2016; 9: 1001–1020, doi: [10.2147/JPR.S112418](https://doi.org/10.2147/JPR.S112418), indexed in Pubmed: [27881925](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27881925/).
35. Gaskell H, Derry S, Stannard C, et al. Oxycodone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2016; 7: CD010692, doi: [10.1002/14651858.CD010692.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010692.pub3), indexed in Pubmed: [27465317](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27465317/).
36. Mannino R, Coyne P, Swainey C, et al. Methadone for cancer-related neuropathic pain: a review of the literature. *J Opioid Manag.* 2006; 2(5): 269–276, indexed in Pubmed: [17319258](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17319258/).
37. Ruan X, Luo JJ, Kaye AD. Methadone is superior to fentanyl in treating neuropathic pain in patients with head-and-neck cancer. *Eur J Cancer.* 2016; 68: 199–200, doi: [10.1016/j.ejca.2016.08.028](https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.08.028), indexed in Pubmed: [27773585](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27773585/).
38. Vu Bach T, Pan J, Kirstein A, et al. Use of Methadone as an Adjuvant Medication to Low-Dose Opioids for Neuropathic Pain in the Frail Elderly: A Case Series. *J Palliat Med.* 2016; 19(12): 1351–1355, doi: [10.1089/jpm.2016.0246](https://doi.org/10.1089/jpm.2016.0246), indexed in Pubmed: [27726521](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27726521/).
39. McNicol ED, Ferguson MC, Schumann R. Methadone for neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD012499, doi: [10.1002/14651858.CD012499.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD012499.pub2), indexed in Pubmed: [28514508](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28514508/).
40. Zajączkowska R, Kocot-Kępska M, Wordliczek J, et al. Tapentadol – stan wiedzy na rok 2017. *Terapia.* 2017; 8(355): 15–22.
41. Pierce DM, Shipstone E. Pharmacology update: tapentadol for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care.* 2012; 29(8): 663–666, doi: [10.1177/1049909111434634](https://doi.org/10.1177/1049909111434634), indexed in Pubmed: [22310021](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22310021/).
42. Wiffen PJ, Derry S, Naessens K, et al. Oral tapentadol for cancer pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015(9): CD011460, doi: [10.1002/14651858.CD011460.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011460.pub2), indexed in Pubmed: [26403220](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26403220/).
43. Baron R, Likar R, Martin-Mola E, et al. Effectiveness of Tapentadol Prolonged Release (PR) Compared with Oxycodone/Naloxone PR for the Management of Severe Chronic Low Back Pain with a Neuropathic Component: A Randomized, Controlled, Open-Label, Phase 3b/4 Study. *Pain Pract.* 2016; 16(5): 580–599, doi: [10.1111/papr.12308](https://doi.org/10.1111/papr.12308), indexed in Pubmed: [26095455](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26095455/).
44. Afilalo M, Morlion B. Efficacy of tapentadol ER for managing moderate to severe chronic pain. *Pain Physician.* 2013; 16(1): 27–40, indexed in Pubmed: [23340531](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23340531/).
45. Cooper TE, Chen J, Wiffen PJ, et al. Morphine for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2017; 5: CD011669, doi: [10.1002/14651858.CD011669.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD011669.pub2).
46. Zhou M, Chen N, He Li, et al. Oxcarbazepine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013(3): CD007963, doi: [10.1002/14651858.CD007963.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD007963.pub2), indexed in Pubmed: [23543558](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23543558/).
47. Wiffen PJ, Derry S, Moore RA, et al. Carbamazepine for chronic neuropathic pain and fibromyalgia in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014(4): CD005451, doi: [10.1002/14651858.CD005451.pub3](https://doi.org/10.1002/14651858.CD005451.pub3), indexed in Pubmed: [24719027](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24719027/).
48. Otto M, Bach FW, Jensen TS, et al. Escitalopram in painful polyneuropathy: a randomized, placebo-controlled, cross-over trial. *Pain.* 2008; 139(2): 275–283, doi: [10.1016/j.pain.2008.04.012](https://doi.org/10.1016/j.pain.2008.04.012), indexed in Pubmed: [18547727](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18547727/).
49. Dharmshaktu P, Tayal V, Kalra BS. Efficacy of antidepressants as analgesics: a review. *J Clin Pharmacol.* 2012; 52(1): 6–17, doi: [10.1177/0091270010394852](https://doi.org/10.1177/0091270010394852), indexed in Pubmed: [21415285](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21415285/).
50. Patetsos E, Horjales-Araujo E. Treating Chronic Pain with SSRIs: What Do We Know? *Pain Res Manag.* 2016; 2020915, doi: [10.1155/2016/2020915](https://doi.org/10.1155/2016/2020915), indexed in Pubmed: [27445601](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27445601/).
51. Casale R, Symeonidou Z, Bartolo M. Topical Treatments for Localized Neuropathic Pain. *Curr Pain Headache Rep.* 2017; 21(3): 15, doi: [10.1007/s11916-017-0615-y](https://doi.org/10.1007/s11916-017-0615-y), indexed in Pubmed: [28271334](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28271334/).
52. Derry S, Moore RA. Topical capsaicin (low concentration) for chronic neuropathic pain in adults. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012(9): CD010111, doi: [10.1002/14651858.CD010111](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010111), indexed in Pubmed: [22972149](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22972149/).



53. Oh HM, Chung ME. Botulinum Toxin for Neuropathic Pain: A Review of the Literature. *Toxins* (Basel). 2015; 7(8): 3127–3154, doi: [10.3390/toxins7083127](https://doi.org/10.3390/toxins7083127), indexed in Pubmed: [26287242](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26287242/).
54. Park J, Park HJ. Botulinum Toxin for the Treatment of Neuropathic Pain. *Toxins* (Basel). 2017; 9(9), doi: [10.3390/toxins9090260](https://doi.org/10.3390/toxins9090260), indexed in Pubmed: [28837075](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28837075/).
55. Mittal SOm, Safarpour D, Jabbari B. Botulinum Toxin Treatment of Neuropathic Pain. *Semin Neurol*. 2016; 36(1): 73–83, doi: [10.1055/s-0036-1571953](https://doi.org/10.1055/s-0036-1571953), indexed in Pubmed: [26866499](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26866499/).
56. Wu H, Sultana R, Taylor KB, et al. A prospective randomized double-blinded pilot study to examine the effect of botulinum toxin type A injection versus Lidocaine/Depomedrol injection on residual and phantom limb pain: initial report. *Clin J Pain*. 2012; 28(2): 108–112, doi: [10.1097/AJP.0b013e3182264fe9](https://doi.org/10.1097/AJP.0b013e3182264fe9), indexed in Pubmed: [21750460](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21750460/).
57. Maher DP, Chen L, Mao J. Intravenous Ketamine Infusions for Neuropathic Pain Management: A Promising Therapy in Need of Optimization. *Anesth Analg*. 2017; 124(2): 661–674, doi: [10.1213/ANE.0000000000001787](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001787), indexed in Pubmed: [28067704](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28067704/).
58. Barton DL, Wos EJ, Qin R, et al. A double-blind, placebo-controlled trial of a topical treatment for chemotherapy-induced peripheral neuropathy: NCCTG trial N06CA. *Support Care Cancer*. 2011; 19(6): 833–841, doi: [10.1007/s00520-010-0911-0](https://doi.org/10.1007/s00520-010-0911-0), indexed in Pubmed: [20496177](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20496177/).
59. Uzaraga I, Gerbis B, Holwerda E, et al. Topical amitriptyline, ketamine, and lidocaine in neuropathic pain caused by radiation skin reaction: a pilot study. *Support Care Cancer*. 2012; 20(7): 1515–1524, doi: [10.1007/s00520-011-1240-7](https://doi.org/10.1007/s00520-011-1240-7), indexed in Pubmed: [21847539](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21847539/).
60. Carlsson KC, Hoem NO, Moberg ER, et al. Analgesic effect of dextromethorphan in neuropathic pain. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2004; 48(3): 328–336, doi: [10.1111/j.0001-5172.2004.0325.x](https://doi.org/10.1111/j.0001-5172.2004.0325.x), indexed in Pubmed: [14982566](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/14982566/).
61. Morel V, Pickering G, Etienne M, et al. Low doses of dextromethorphan have a beneficial effect in the treatment of neuropathic pain. *Fundam Clin Pharmacol*. 2014; 28(6): 671–680, doi: [10.1111/fcp.12076](https://doi.org/10.1111/fcp.12076), indexed in Pubmed: [24702319](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24702319/).
62. Morel V, Joly D, Villatte C, et al. Memantine before Mastectomy Prevents Post-Surgery Pain: A Randomized, Blinded Clinical Trial in Surgical Patients. *PLoS One*. 2016; 11(4): e0152741, doi: [10.1371/journal.pone.0152741](https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152741), indexed in Pubmed: [27050431](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27050431/).
63. McCormick Z, Chang-Chien G, Marshall B, et al. Phantom Limb Pain: A Systematic Neuroanatomical-Based Review of Pharmacologic Treatment. *Pain Medicine*. 2013; 15(2): 292–305, doi: [10.1111/pme.12283](https://doi.org/10.1111/pme.12283).
64. Loy BM, Britt RB, Brown JN. Memantine for the Treatment of Phantom Limb Pain: A Systematic Review. *J Pain Palliat Care Pharmacother*. 2016; 30(4): 276–283, doi: [10.1080/15360288.2016.1241334](https://doi.org/10.1080/15360288.2016.1241334), indexed in Pubmed: [27813692](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27813692/).
65. Ahmad-Sabry MH, Shareghi G. Effects of memantine on pain in patients with complex regional pain syndrome — a retrospective study. *Middle East J Anaesthesiol*. 2015; 23(1): 51–54, indexed in Pubmed: [26121895](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26121895/).
66. Rogers M, Rasheed A, Moradimehr A, et al. Memantine (Namenda) for neuropathic pain. *Am J Hosp Palliat Care*. 2009; 26(1): 57–59, doi: [10.1177/1049909108330025](https://doi.org/10.1177/1049909108330025), indexed in Pubmed: [19196860](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/19196860/).
67. Buvanendran A, Kroin JS. Early use of memantine for neuropathic pain. *Anesth Analg*. 2008; 107(4): 1093–1094, doi: [10.1213/ane.0b013e318180ebfe](https://doi.org/10.1213/ane.0b013e318180ebfe), indexed in Pubmed: [18806007](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18806007/).
68. Pickering G, Morel V. Memantine for the treatment of general neuropathic pain: a narrative review. *Fundam Clin Pharmacol*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1111/fcp.12316](https://doi.org/10.1111/fcp.12316), indexed in Pubmed: [28802070](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28802070/).
69. Holbech JV, Jung A, Jonsson T, et al. Combination treatment of neuropathic pain: Danish expert recommendations based on a Delphi process. *J Pain Res*. 2017; 10: 1467–1475, doi: [10.2147/JPR.S138099](https://doi.org/10.2147/JPR.S138099), indexed in Pubmed: [28721089](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28721089/).
70. Meng H, Johnston B, Englesakis M, et al. Selective Cannabinoids for Chronic Neuropathic Pain: A Systematic Review and Meta-analysis. *Anesth Analg*. 2017 [Epub ahead of print], doi: [10.1213/ANE.0000000000002110](https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000002110), indexed in Pubmed: [28537982](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28537982/).
71. Abrams DI. Integrating cannabis into clinical cancer care. *Curr Oncol*. 2016; 23(Suppl. 2): S8–S14.
72. Wrzosek A, Woron J, Dobrogowski J, et al. Topical clonidine for neuropathic pain. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015; 8: CD010967, doi: [10.1002/14651858.CD010967.pub2](https://doi.org/10.1002/14651858.CD010967.pub2), indexed in Pubmed: [26329307](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/26329307/).
73. Eker HE, Cok OY, Aribogan A, et al. Management of neuropathic pain with methylprednisolone at the site of nerve injury. *Pain Med*. 2012; 13(3): 443–451, doi: [10.1111/j.1526-4637.2011.01323.x](https://doi.org/10.1111/j.1526-4637.2011.01323.x), indexed in Pubmed: [22313580](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22313580/).
74. Bhatia A, Flamer D, Shah PS. Perineural steroids for trauma and compression-related peripheral neuropathic pain: a systematic review and meta-analysis. *Can J Anaesth*. 2015; 62(6): 650–662, doi: [10.1007/s12630-015-0356-5](https://doi.org/10.1007/s12630-015-0356-5), indexed in Pubmed: [25744141](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25744141/).
75. Pellicane AJ, Millis SR. Efficacy of methylprednisolone versus other pharmacologic interventions for the treatment of central post-stroke pain: a retrospective analysis. *J Pain Res*. 2013; 6: 557–563, doi: [10.2147/JPR.S46530](https://doi.org/10.2147/JPR.S46530), indexed in Pubmed: [23900279](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23900279/).
76. McCormick Z, Kennedy DJ, Garvan C, et al. Comparison of Pain Score Reduction Using Triamcinolone vs. Betamethasone in Transforaminal Epidural Steroid Injections for Lumbosacral Radicular Pain. *Am J Phys Med Rehabil*. 2015; 94(12): 1058–1064, doi: [10.1097/PHM.0000000000000296](https://doi.org/10.1097/PHM.0000000000000296), indexed in Pubmed: [25888660](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25888660/).